

IMIDAZOQUINOLINES

Publication number: JP53050197 (A) **Also published as:**
Publication date: 1978-05-08 JP60016438 (B)
Inventor(s): NAKA YOUICHI; OKUMOTO TAKEKI; HOSOYA SHINKOU; YUKI HIROSHI + JP1292402 (C)
Applicant(s): YOSHITOMI PHARMACEUTICAL +
Classification:
- international: A61K31/47; A61P31/04; A61P35/00; A61P35/02; C07D471/04;
A61K31/47; A61P31/00; A61P35/00; C07D471/00; (IPC1-
7): A61K31/47; C07D471/04
- European:
Application number: JP19760123626 19761014
Priority number(s): JP19760123626 19761014

Abstract of JP 53050197 (A)

PURPOSE: Imidazoquinoline derivatives of formula I [R<1> and R<2> are H, lower alkyl or aralkyl; R<3> is H, alkyl, lower alkenyl, lower alkoxyalkyl, aralkyl, etc.; Z is OH, hydroxyamino or -OR<4> (R<4> is lower alkyl, lower alkenyl, aryl, etc.)] and their pharmacological acceptable salts, e.g. 1, 3-dimethyl-1, 2, 5, 8-tetrahydro-2, 8dioxoimidazo [4,5-g] quinoline-7-carboxylic acid ethylester.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

公開特許公報

昭53—50197

⑤Int. Cl.² 識別記号 ⑥日本分類 庁内整理番号 ⑦公開 昭和53年(1978)5月8日
 C 07 D 471/04 // 16 E 622 6736—44
 A 61 K 31/47 ADU 30 G 133.32 6617—44 発明の数 1
 ADZ 30 H 52 5727—44 審査請求 未請求
 (C 07 D 471/04 30 H 612 5727—44
 C 07 D 221/00
 C 07 D 235/00) (全 15 頁)

④イミダゾキノリン誘導体

9 アトマ・ホーン501号

⑪特 願 昭51—123626

⑫発 明 者 細谷真弘

⑬出 願 昭51(1976)10月14日

福岡県築上郡吉富町大字広津13
36

⑭発 明 者 中洋一

同 湯木弘

福岡県築上郡吉富町大字広津13
36

中津市大字湯屋297番地

同

奥本武城

⑮出 願 人 吉富製薬株式会社

東京都新宿区高田馬場4—31—

大阪市東区平野町3丁目35番地

⑯代 理 人 弁理士 高宮城勝

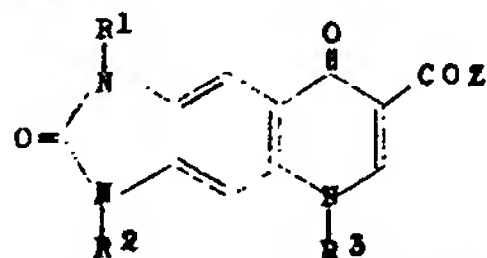
明 細 書

1. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



で表わされるイミダゾキノリン誘導体およびその

医薬的に許容しうる塩。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

R¹, R²はそれぞれ水素原子、低級アルキル
基またはアラルキル基を示す。

R³は水素原子、アルキル基、低級アルケニル
基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基ま

たは—(CH₂)_n— $\left(\begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{smallmatrix}\right)_m$ (nは2～5の整数を、
mは0および1～4の整数を示す。)で表わされ

る基を示す。

Zは水酸基、ヒドロキシアミノ基または—OR⁴基(R⁴は低級アルキル基、低級アルケニル基、

低級アルコキシアルキル基、アリアル基、アラル

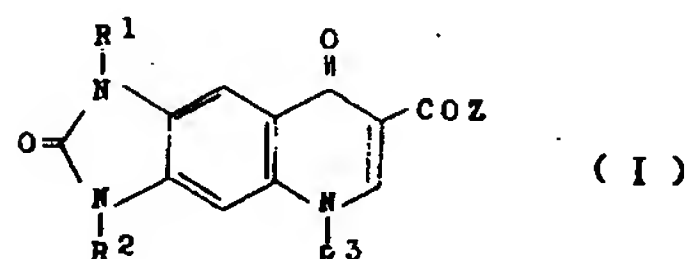
キル基または—(CH₂)_n— $\left(\begin{smallmatrix} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{O} \end{smallmatrix}\right)_m$ (nは2

～5の整数を、mは0または1～4の整数を示す。)

で表わされる基を示す。)

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式



で表わされるイミダゾキノリン誘導体またはその

医薬的に許容しうる塩に関する。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

R¹, R²はそれぞれ水素原子、低級アルキル

基またはアラルキル基を示す。

R³は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコシアルキル基、アラルキル基または $-(CH_2)_n-\overset{\text{基}}{\underset{O}{\text{C}}}-(CH_2)_m$ (nは2~5の整数を、mは0または1~4の整数を示す。) で表わされる基を示す。

Zは水酸基、ヒドロキシアミノ基または $-OR^4$ 基 [R⁴は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコシアルキル基、アリール基、アラルキル基または $-(CH_2)_n-\overset{\text{基}}{\underset{O}{\text{C}}}-(CH_2)_m$ (nは1~5の整数を、mは0または1~4の整数を示す。) で表わされる基を示す。]を示す。

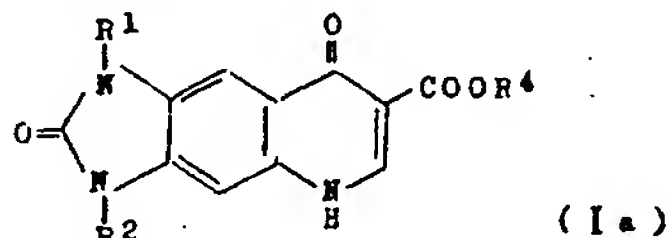
上記各定数中、低級アルキル^基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルなどを、アルキル基はさらに2-エチルヘキシル、オクチル、ラウリル、ヘキサデシルまたはス

3-ブテン-1-イルなどを意味する。

一般式(I)の化合物は、以下の方法により製造される。

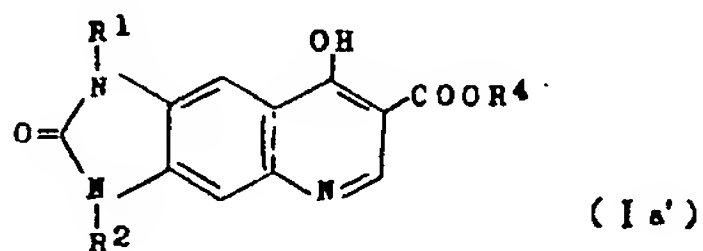
(I) R³が水素原子を示し、Zが $-OR^4$ 基を示す化

合物、すなわち、一般式



(式中、R¹、R²およびR⁴は前記と同義である。) で表わされる化合物またはその互変異性体

である一般式



(式中、R¹、R²およびR⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物の場合：

テアリルなどを、アラルキル^基は置換基として低級

アルキル基、低級アルコシ基、ハロゲン原子(

塩素、臭素またはヨウ素など)またはニトロを有

していてもよいベンジル、フェニルまたはフェ

ニルプロピルなどを、低級アルコシアルキル^基は

メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシブチ

ル、エトキシメチル、エトキシブチル、プロポキ

シメチル、プロポキシエチル、イソプロポキシブ

チルまたはブトキシブチルなどを、

$-(CH_2)_n-\overset{\text{基}}{\underset{O}{\text{C}}}-(CH_2)_m$ で表わされる基は2,

3-エポキシプロピル、2-または3-テトラヒ

ドロフリル、テトラヒドロフルフリル、2-また

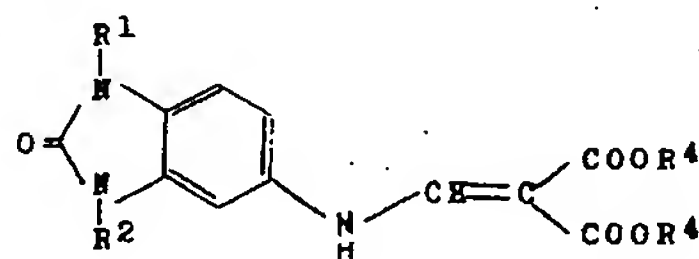
は4-テトラヒドロピラニル、3-(2-テトラ

ヒドロピラニル)プロピルまたは4-(2-テト

ラヒドロフリル)ブチルなどを、低級アルケニル^基

はビニル、アリル、2-ブテン-1-イルまたは

一般式



(II)

(式中、R¹、R²およびR⁴は前記と同義であ

る。) で表わされる化合物を無溶媒または好まし

くは不活性溶媒中150~300℃で、好ましくは

180~260℃で加熱閉環することにより得ら

れる。

不活性溶媒としては、鉱油、フタル酸ジエチル、

ジベンジルエーテル、ジフェニルエーテル、ジフ

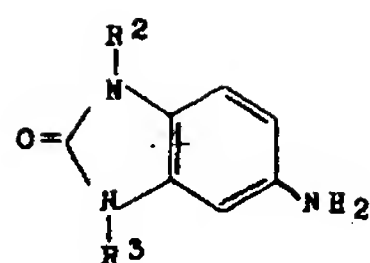
エニルまたはジフェニルエーテルとジフェニルと

の混合物(登録商標 サーム8)などが用いら

れる。

出発物質である一般式(II)の化合物は、一般

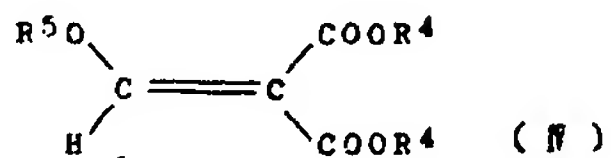
式



(II)

(式中、R²およびR³は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式



(IV)

(式中、R⁴は前記と同義であり、R⁵は低級アルキル基を示す。)

で表わされる化合物とを反応させることにより製造させる。

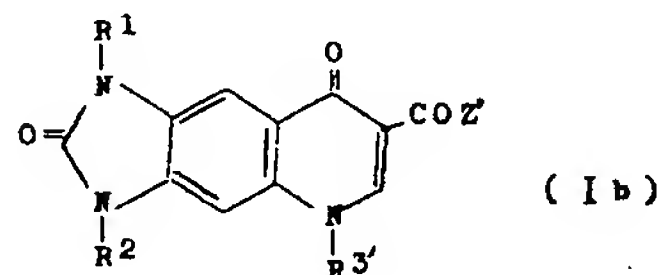
反応は、一般式(III)および(IV)の化合物を好ましくはそれぞれ等モルずつ用いて適当な不活性溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチ

ルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドなど)の存在下または無溶媒下に室温から150℃、好ましくは90~130℃で加熱することにより得られる。

このようにして得られた一般式(II)の化合物は単離精製することなく、連続して次の加熱閉環工程に用いることもできる。

(2) R³が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または

$-(CH_2)_n-(CH_2)_m-$ で表わされる基を示し、Zが水酸基または-OR⁴基を示す化合物、すなわち



(Ib)

(式中、R¹およびR²は前記と同義であり、R^{3'}

で表わされる化合物と一般式

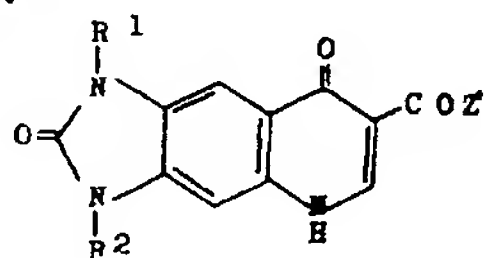


(V)

(式中、R^{3'}は前記と同義であり、Xは反応活性な原子または基(塩素、臭素、またはヨウ素などのハロゲン原子、メシルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたはトシルオキシなどのスルホニルオキシ基または-OSO₂OR^{3'}基を示す。)

反応は適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキシドなど)中またはそれらの混合溶媒中、有利には脱酸剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、

一般式

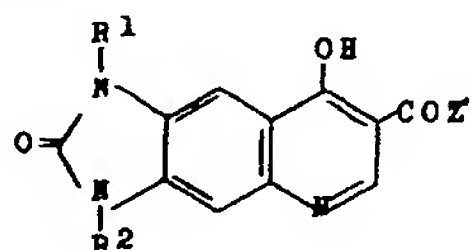


(Ic)

(式中、R¹、R²およびZは前記と同義である)

で表わされる化合物またはその互変異性体である

一般式



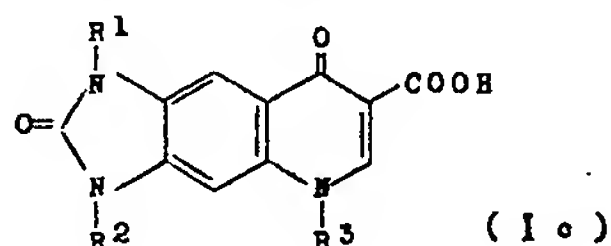
(Id)

(式中、R¹、R²およびZは前記と同義である。)

カリウムブトキシド、トリエチルアミンまたは
ピリジンなど)の存在下、30～120℃で、必
要であれば耐圧装置を用いて進行する。

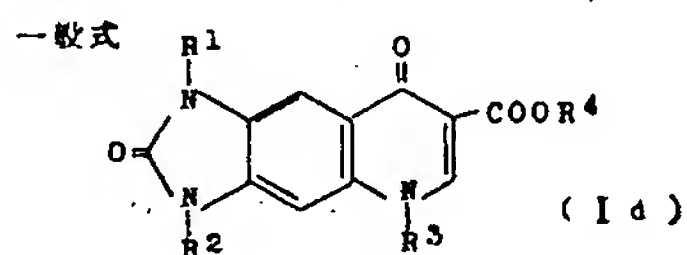
出発物質の一般式(Ib)または(Ic)の化
合物は、Zが $-OR^4$ 基を示す場合は方法(1)により、
またZが水酸基を示す場合は後述する方法(3)によ
りそれぞれ製造される。

(3)Zが水酸基を示す化合物、すなわち、一般式



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同義であ
る。)

で表わされる化合物の場合：



れる。

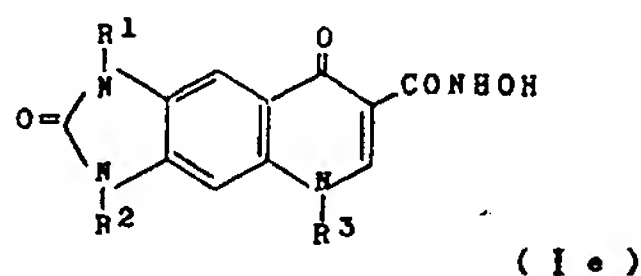
(4)一般式(Ic)の化合物は、方法(1)または方法
(2)により製造されるが、さらに一般式(Ic)の
化合物と一般式



(式中、 R^4 は前記と同義である。)

で表わされる化合物またはその水酸基における反
応性基と常法によつて反応させることによつ
ても製造される。

(5)Zがヒドロキシアミノ基を示す化合物、すなわ
ち、一般式



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同義であ
る。)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同

義である。)

で表わされる化合物を加水分解反応に付すことによ
り製造される。

反応は、水単独または水およびメタノール、エ
タノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオ
キサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセト
アミドまたはジメチルスルホキシドとの混合溶
媒中無機酸(塩酸、硫酸またはリン酸など)また
はアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、
炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリ
ウムまたは炭酸水素カリウムなど)を用いて、50
～150℃、好ましくは100℃付近で進行する。

出発物質の一般式(Ic)の化合物のうち、 R^3
が水素原子の化合物は方法(1)により、 R^3 が水素
原子以外の基を示す化合物は方法(2)により製造さ

で表わされる化合物の場合：

一般式(Ic)の化合物およびそのカルボキシ
ル基における反応性基と(一般式(Ic)で表
わされる化合物も含む)とヒドロキシルアミンと
を反応させることにより得られる。

一般式(Ic)の化合物とヒドロキシルアミン
との反応は、化合物(Ic)を適当な不活性溶媒
(メタノール、エタノール、ブタノール、アセト
ン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、
トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジ
メチルアセトアミドまたはピリジンなど)中または
それらの混合溶媒中に溶かした溶液に、-20
～150℃で、ヒドロキシルアミン塩酸塩および
アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、
ナトリウムノトキシド、カリウムノトキシド、
炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど)から、

適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドまたはピリジンなど、好ましくはメタノール）中またはそれらの混合溶媒中、10～60℃にて調整したヒドロキシルアミン溶液を加えることにより進行する。

以上のようにして得られる一般式（I）の化合物は、所望により無機酸（塩酸、硫酸、臭化水素酸または硝酸など）または有機酸（シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸など）と処理することにより酸付加塩となしうるし、また、Zが水酸基およびヒドロキシアミノ基である化合物は、常法によりそれぞれアルカリ金属（ナトリウム、カリウムまたはリチウムなど）塩およびアル

以下、実施例により本発明をより詳細に説明する。

実施例1

N-（1,3-ジメチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル）アミノメチレンマロン酸ジエチルエステル7.5gを240℃に加熱したサームS（登録商標、新日鉄化学製）90mlに投入する。30分間245℃で加熱攪拌後、室温まで冷却し結晶を採取してメタノールで充分洗う。ジメチルホルムアミドで再結晶すると、黄褐色結晶の1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点320℃以上。

核磁気共鳴スペクトル（100MHz, 酢酸中）

1.60ppm(3H) トリプレット

4011-56197(5)

カリ土類金属（カルシウムまたはマグネシウムなど）塩となしうる。

本発明の化合物（I）およびその医薬的に許容しうる塩は抗菌作用を有し、およびマウス白血病（L-1210）、吉田肉腫またはエールリツヒ腹水癌などにすぐれた効果を示し、抗菌剤または制癌剤として有用である。

本発明の化合物（I）およびその医薬的に許容しうる塩を医薬として用いる場合、それ自体または適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形態で、経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、化合物によつても異なるが、経口投与の場合通常成人1日あたり、300～3000mg程度である。

3.75ppm(6H) ダブレット

4.73ppm(2H) カルテット

7.86ppm(1H) シングレット

8.18ppm(1H) シングレット

9.28ppm(1H) ダブレット

赤外線吸収スペクトル（臭化カリウム錠）

1728cm⁻¹ >C=O（エステル部）

1720cm⁻¹ >C=O（環）

同様にして次の化合物が得られる。

⊙ N-（1,3-ジベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル）アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルから、1,3-ジベンジル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点277

～279℃（分解）

◎ Ⅱ - (1-ベンジル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル)アミノノチレンマロン酸ジエチルエステルから、1-ベンジル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点 292~295℃ (分解)

◎ Ⅱ - (1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル)アミノノチレンマロン酸ジエチルエステルから、1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点 320℃ 以上

実施例 2

5-アミノ-1,3-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソベンズイミダゾール 23g および

炭酸ナトリウム 26.5g、ヨウ化エチル 46.8g およびジノチルホルムアミド 600g の混合液を 85℃ で 1 時間加熱攪拌し、さらに 120℃ で 3 時間加熱する。反応終了後、熱時伊過して不溶物を除去し、伊液を半分まで減圧濃縮する。20℃ まで冷却してから氷水 2ℓ に投入し結晶をよく碎き伊取する。水洗後エタノールで再結晶すると、淡黄色の 1,3-ジノチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点 231~234℃

-以下余白-

エトキシノチレンマロン酸ジエチルエステル 21.

6g を 130℃ で 3 時間加熱後、剛生したエタノールを減圧下に留去する。

生成した褐色油状物質を、240℃ に加熱したサーム 8 (登録商標、新日鉄化学製) に投入し、30 分間 245℃ で加熱攪拌する。

析出した結晶を室温まで冷却した後、伊取し、メタノールで洗つて洗浄すると、黄褐色結晶の 1,3-ジブチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点 268~271℃ (分解)

実施例 3

1,3-ジノチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 60g,

れる。融点 231~234℃

1行削除

同様にして、以下の化合物が得られる。

◎ 5-アリル-1,3-ジノチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点 230~232℃ (エタノールから)

◎ 1,3-ジノチル-5-(2-エトキシエチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点 231~232℃ (エタノールから)

◎ 1,3-ジノチル-5-イソプロピル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル

実施例 4

ジメチルホルムアミド90ccに1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル6.0gを懸濁し、10℃で水酸化ナトリウム1.1gを一度に加える。室温で1時間攪拌後、温度を徐々に上げ、90℃で透明液となるまで攪拌する。冷後、20℃にてテトラヒドロフルフリルブロマイド5.0gを加え、室温にて10時間攪拌する。副生する臭化ナトリウムを除去し、母液を減圧下に濃縮し、得られた結晶を水でよく洗う。エタノールから再結晶すると、1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロフルフリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点209~211℃

同様にして、次の化合物が得られる。

◎5-ベンジル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル、融点239~241℃(エタノールから)

◎1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点200~203℃(エタノールから)

◎1,3-ジメチル-5-(2,3-エポキシプロピル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル

実施例6

実施例5

1,3-ジブチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル1.5g、炭酸カリウム9.4g、ヨウ化エチル8.4g、ジメチルホルムアミド11.5ccおよび水11.5ccの混合溶液を85℃に3時間、105℃で2時間加熱攪拌を行なう。反応終了後、溶液を減圧下に除去する。残った粥状物質を充分冷却した後、水300ccに投入し、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾燥し、得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶すると、1,3-ジブチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点157~158℃

1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル10gを1.0%水酸化ナトリウム水溶液300ccに懸濁し3時間還流する。熱時、不溶物を除去し、冷後塩酸で酸性にして析出する結晶を採取する。充分に水洗後乾燥し、ジメチルホルムアミドから再結晶すると、1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸が得られる。融点320℃以上

同様にして次の化合物が得られる。

◎1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸 融点320℃以上(ジメチルホルムアミドから)

◎1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,

8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ
[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
320℃以上(ジメチルホルムアミドから)
核磁気共鳴スペクトル(100MHz,トリフルオロ
酢酸中)

1.60 ppm (3H) トリプレット

1.84 ppm (3H) トリプレット

3.77 ppm (6H) ダブルレット

4.72 ppm (2H) カルテット

5.00 ppm (2H) カルテット

7.90 ppm (1H) シングレット

8.38 ppm (1H) シングレット

9.29 ppm (1H) シングレット

赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム錠)

1726 cm^{-1} > C=O (エステル部)

1709 cm^{-1} > C=O (環)

8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ
[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
262~263℃(ジメチルホルムアミドから)

◎1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5-
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ
[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
202~205℃(エタノールから)

◎1,3-ジメチル-5-(2,3-エポキシブ
ロピル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,
8-ジオキサイミダゾ[4,5-g]キノリン-
7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-(3-テトラヒドロフ
リル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-
ジオキサイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-
カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロピ

◎1,3-ジメチル-5-(2-エトキシエチル
)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキサイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ
ルボン酸 融点277~280℃(ジメチルホル
ムアミドから)

◎5-ベンジル-1,3-ジメチル-1,2,5-
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ
[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
290~291℃(分解)(ジメチルホルムアミ
ドから)

◎1,3-ジメチル-5-テトラヒドロフルリ
ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキサイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ
ルボン酸 融点320℃以上(ジメチルホルムア
ミドから)

◎1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5

ラニル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,
8-ジオキサイミダゾ^(4,5-g)キノリン-7-カルボン酸
◎1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロピ
ラニルメチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ
-2,8-ジオキサイミダゾ[4,5-g]キノ
リン-7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-(2,4-ジクロロベ
ンジル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,
8-ジオキサイミダゾ[4,5-g]キノリン-
7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-(4-ニトロベンジル
)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキサイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ
ルボン酸

◎5-(4-クロロベンジル)-1,3-ジメチ
ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ

オキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カル
ボン酸

◎5-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,3-
ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,
8-ジオキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン
-7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-(4-メチルベンジル)-
1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオ
キソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カル
ボン酸

◎1,3-ジメチル-5-ビニル-1,2,5,
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔
4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-イソプロピル-1,2,
5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミ
ダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

イミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン
酸

◎1,3-ジメチル-5-(2-エチルヘキシル)
-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カ
ルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-オクチル-1,2,5,
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ
〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-ラウリル-1,2,5,
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ
〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-ヘキサデシル-1,2,
5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミ
ダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-ステアリル-1,2,

◎5-ブチル-1,3-ジメチル-1,2,5,

8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔
4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

◎1,3-ジメチル-5-エトキシメチル-1,
2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイ
ミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

◎5-(2-メトキシエチル)-1,3-ジメチ
ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カ
ルボン酸

◎5-(2-プロトキシエチル)-1,3-ジメチ
ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カ
ルボン酸

◎5-(2-ブチニル)-1,3-ジメチル-1,
2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソ

5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダ
ゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸

-以下余白-

実施例 7

1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸 4.8 g を 6% 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml に溶かし、攪拌しながら 80℃ でジメチル硫酸 4.4 g をゆつくり滴下する。水酸化ナトリウム 1.6 g を加え、さらにジメチル硫酸 4.4 g を滴下する。これをさらに 2 回繰り返して、冷後脱色炭を加えてろ過する。ろ液を塩酸性にして析出する結晶をろ取する。水でよく洗浄後、乾燥し、ジメチルホルムアミドから再結晶すると、1,3,5-トリメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸が得られる。

融点 320℃ 以上

実施例 8

1-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸 3.0 g および水酸化カリウム 0.56 g を水 100 ml に溶解する。減圧下に水を留去し得られたカリウム塩結晶を 150℃ / 0.1 mmHg で減圧乾燥する。これをジメチルスルホキシド 50 ml に懸濁し、炭酸水素カリウム 100 ml およびメトキシエチルクロライド 2.0 g を加えて 110℃ で 3 時間加熱攪拌する。得られた透明液を 10℃ に冷却し水 200 ml に投入する。析出する結晶をろ取し、水洗後、乾燥し、ジオキササンから再結晶すると、無色の 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸 2-メトキシエチルエステルが得られる。融点 166~169℃

同様にして次の化合物が得られる。

40197.10)

1-ベンジル-2,3,5,8-テトラヒドロ

-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 2.8 g を 4% 水酸化ナトリウム 50 ml と 3 時間加熱還流する。得られた溶液に 80℃ でジエチル硫酸 1.9 g を滴下する。さらに 4% 水酸化ナトリウム 1.5 ml を加え、ジエチル硫酸 1.9 g を滴下する。これをさらに 2 回繰り返した後、脱色炭を加えてろ過する。ろ液を冷後、塩酸性にして析出する結晶をろ取し乾燥する。メチルセルソルブから再結晶すると、1-ベンジル-3,5-ジエチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸が得られる。融点 271~273℃

実施例 9

1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8

- ① 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸メチルエステル 融点 265~267℃ (メタノールから)
- ② 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸テトラヒドロフルリルエステル 融点 156~159℃ (ジオキササン-ベンゼンから)
- ③ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸フェニルエステル
- ④ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸 4-ニト

ロフエニルエステル

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸ベンジルエステル

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸2,3-エポキシプロピルエステル

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸ブチルエステル

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸アリルエ

キシルアミンのメタノール溶液を攪拌しながらゆつくり滴下する。滴下後、温度を徐々に上げていくと60℃位で溶液は一度透明になり、ただちに結晶が析出してくる。60℃に3時間攪拌した後、10℃まで冷却して、結晶を採取する。メタノールでよく洗った後、水に投入し酢酸酸性とすると、ヒドロキサム酸が析出する。これを採取しメタノールで洗浄後、乾燥する。ジメチルホルムアミドから再結晶すると、無色の1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸が得られる。融点252~253℃(分解)

同様にして次の化合物が得られる。

◎ 1,3-ジメチル-5-アリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸

ステル

◎ 1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸2-テトラヒドロピラニルメチルエステル

実施例10

ヒドロキシルアミン塩酸塩7.2gをメタノール50mlに溶解し10℃以下に冷却してこれに水酸化カリウム8.5gをメタノール100mlに溶かした溶液をゆつくり滴下する。副生する塩化カリウムを除去してヒドロキシルアミンのメタノール溶液を調製する。1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-カルボン酸エチルエステル17.7gをメタノール150mlに懸濁し、20℃以下で先に調製したヒドロ

キサム酸

◎ 1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-ビニル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 5-ブチル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3,5-トリメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 5-イソブチル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキサソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸

- ◎ 1,3-ジメチル-5-エトキシメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジメチル-5-(2-ブトキシエチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジメチル-5-(2-メトキシエチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロピラニル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジメチル-5-テトラヒドロフル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジエチル-5-メチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3,5-トリエチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジエチル-5-(2-テトラヒドロフリル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジブチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

- リル-1,2,5,8-テトラヒドロフル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロピラニル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 5-ベンジル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 5-(2,4-ジクロロベンジル)-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジメチル-5-(2-ニトロベンジル)-1,3-ジブチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジイソブチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジベンジル-5-メチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
- ◎ 5-(2-ブテニル)-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

手続補正書(自発)

昭和52年10月24日

特許庁長官 熊谷善二殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第123626号

2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名 称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 田坂元祐

4. 代理人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内
氏 名 弁理士 高宮城 勝
(6630)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

◎ 1, 3-ジメチル-5-(2-エチルヘキシ
ル)-1, 2, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-
ジオキサイミダゾ[4, 5-g]キノリン-7-
ヒドロキサム酸

◎ 1, 3-ジメチル-5-オクチル-1, 2,
5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサイミダ
ゾ[4, 5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1, 3-ジメチル-5-ラウリル-1, 2,
5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサイミダ
ゾ[4, 5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1, 3-ジメチル-5-ステアリル-1, 2,
5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサイミダ
ゾ[4, 5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1, 3-ジメチル-5-ヘキサデシル-1,
2, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサ
イミダゾ[4, 5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

代理人 弁理士 高宮城 勝

6. 補正の内容

明細書を以下の通り補正する。

(1)第21ページ下から2行の「チルエステル」の
後に「融点288~290℃」を挿入する。

(2)第24ページ下から2行と末行の間に以下の記
載を挿入する。

「◎ 5-エチル-1, 3-ジメチル-1, 2, 5,
8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサイミダゾ[
4, 5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ
ステル 融点198~201℃

◎ 1, 3-ジメチル-5-オクチル-1, 2, 5,
8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサイミダゾ
[4, 5-g]キノリン-7-カルボン酸エチル
エステル 融点161~165℃

◎ 5-(2-ブテニル)-1, 3-ジメチル-1
2, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサ

イミダゾ[4, 5-g]キノリン-7-カルボン
酸エチルエステル 融点205~208℃

◎ 1, 3-ジメチル-5-ステアリル-1, 2,
5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキサイミダ
ゾ[4, 5-g]キノリン-7-カルボン酸エチ
ルエステル 融点149~151℃

◎ 1, 3, 5-トリメチル-1, 2, 5, 8-テ
トラヒドロ-2, 8-ジオキサイミダゾ[4, 5
-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル
融点279~282℃

◎ 1, 3-ジメチル-5-(2-メチルアリル)
-1, 2, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオ
キサイミダゾ[4, 5-g]キノリン-7-カル
ボン酸エチルエステル 融点228~238℃

◎ 1, 3-ジメチル-5-(1-メチルアリル)
-1, 2, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオ

キソイミダゾ〔4, 5-g〕キノリン-7-カル
ボン酸エチルエステル 融点184~187で

◎5-(4-クロロベンジル)-1, 3-ジメチ
ル-1, 2, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジ
オキソイミダゾ〔4, 5-g〕キノリン-7-カ
ルボン酸エチルエステル 融点120~123で

◎5-(2-エチルヘキシル)-1, 3-ジメチ
ル-1, 2, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジ
オキソイミダゾ〔4, 5-g〕キノリン-7-カ
ルボン酸エチルエステル 融点160.5~162
5で

(3)第30ページ2行の「ルボン酸」の後に「融点
326~327で(分解)」を挿入する。

(4)第30ページ下から4行の「4, 5-g〕キノ
リン-7-カルボン酸」の後に「融点320で以
上」を挿入する。

(11)第41ページ10行の「4, 5-g〕キノリン
-7-ヒドロキサム酸」の後に「融点246~2
49で(分解)」を挿入する。

(12)第43ページ11行と12行の間に「融点24
9~252で(分解)」を挿入する。

(13)第45ページ末行の「キサム酸」の後に「融点
249~252で(分解)」を挿入する。

(14)第46ページ4行の「ヒドロキサム酸」の後に
「融点238~241で(分解)」を挿入する。

(15)第46ページ7行と8行の間に「融点217~
219で(分解)」を挿入する。

(16)第46ページ下から5行と4行の間に「融点1
58~162で」を挿入する。

(17)第46ページ下から2行と末行の間に以下の記
載を挿入する。

「◎1, 3-ジメチル-1, 2, 5, 8-テトラヒ

(5)第31ページ3行の「4, 5-g〕キノリン-
7-カルボン酸」の後に「融点280~282で
」を挿入する。

(6)第32ページ2行の「酸」の後に「融点308
~311で(分解)」を挿入する。

(7)第32ページ6行の「ルボン酸」の後に「融点
222~224で」を挿入する。

(8)第32ページ9行の「〔4, 5-g〕キノリン
-7-カルボン酸」の後に「融点212~214
で」を挿入する。

(9)第41ページ1行の「4, 5-g〕キノリン-
7-ヒドロキサム酸」の後に「融点246~24
9で(分解)」を挿入する。

(10)第41ページ7行の「4, 5-g〕キノリン-
7-ヒドロキサム酸」の後に「融点249~25
1で(分解)」を挿入する。

ドロ-2, 8-ジオキソイミダゾ〔4, 5-g〕
キノリン-7-ヒドロキサム酸 融点343~3
46で(分解)

◎1, 3-ジメチル-5-イソプロピル-1, 2
, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキソイミ
ダゾ〔4, 5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム
酸 融点233~234で(分解)

◎5-フルネシル-1, 3-ジメチル-1, 2
, 5, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキソイミ
ダゾ〔4, 5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム
酸 融点167~170で

◎5-グラニル-1, 3-ジメチル-1, 2, 5
, 8-テトラヒドロ-2, 8-ジオキソイミダゾ
〔4, 5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸
融点186~190で

◎1, 3-ジメチル-5-プロペニル-1, 2,

昭和52年12月26日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第123626号

2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係	特許出願人
住所	大阪市東区平野町3丁目35番地
名称	吉富製薬株式会社
(672)	代表者 田坂 元祐

4. 代理人

住所	大阪市東区平野町3丁目35番地
	吉富製薬株式会社内
氏名	弁理士 高宮 城 勝
	(6630)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダ
ゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸
融点305~306℃(分解)

◎5-(4-クロロベンジル)-1,3-ジメチ
ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒ
ドロキサム酸 融点196~199℃(分解)

◎1,3-ジメチル-5-(2-メチルアリル)
-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ〔4,5-g〕キノリン-7-ヒド
ロキサム酸 融点234~237℃(分解)

◎5-エチル-1,3-ジメチル-1,2,5,
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ〔
4,5-g〕キノリン-7-ヒドロキサム酸カリ
ウム 融点199~202℃(分解)

以 上

6. 補正の内容

明細書(昭和52年10月24日付手続補正に

子欄)

より補正されたもの)を以下の通り補正する。

(1) 前記補正書第2ページ第7行の「エチル」を
「ブチル」に訂正する。

(2) 同第7ページ末行の「5-プロベニル」を「
5-(1-プロベニル)」に訂正する。

以 上